

## **PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT**

Felicia Yora Afrilia Putri<sup>1</sup>, Gatot Suharto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan Ilmu S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Metanol sering disalahgunakan sebagai bahan pembuat minuman keras oplosan. Metanol memiliki efek lokal pada pankreas yaitu menyebabkan pankreatitis akut dengan hasil akhir terjadinya nekrosis pada sel asini pankreas. Ranitidin adalah obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> yang memiliki kemampuan untuk menghambat enzim alkohol dehidrogenase yang akhirnya mengurangi efek toksisitas metanol.

**Tujuan :** Mengetahui seberapa besar pengaruh pemberian metanol dosis bertingkat dan efek ranitidin pada kerusakan pankreas tikus Wistar.

**Metode :** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only controlled group design*. Sampel berupa 35 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol negatif, 3 kelompok kontrol positif, dan 3 kelompok perlakuan. Kontrol negatif tidak diberikan metanol maupun ranitidin, K1 diberi ¼ LD<sub>100</sub> metanol, K2 diberi ½ LD<sub>100</sub> metanol, K3 diberi 1LD<sub>100</sub> metanol, P1 diberi ¼ LD<sub>100</sub> metanol + ranitidin, P2 diberi ½ LD<sub>100</sub> metanol + ranitidin, dan P3 diberi 1LD<sub>100</sub> metanol + ranitidin. Setelah pemberian perlakuan sesuai waktu yang ditentukan, tikus didekapitasi, diautopsi untuk pengambilan organ pankreas, dan dibuat preparat histopatologi.

**Hasil :** Penelitian terhadap histopatologi dianalisa menggunakan uji *Kruskal Wallis* didapatkan  $p=0,000$ . Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara K-K1 ( $p=0,317$ ) dan K-K2 ( $p=0,053$ ), dan didapatkan hasil bermakna pada K-K3 ( $p=0,005$ ). Dilanjutkan uji *Mann-Whitney* pada kelompok K3-P3 didapatkan hasil bermakna ( $p=0,007$ ).

**Kesimpulan :** Pemberian ranitidin memberikan pengaruh yang signifikan pada penurunan nekrosis sel asini pankreas tikus wistar pada pemberian metanol dosis LD<sub>100</sub>.

**Kata Kunci :** metanol, ranitidin, pankreas

### **ABSTRACT**

#### **THE EFFECT OF RANITIDINE ADMINISTRATION TOWARDS PANCREAS HISTOPATHOLOGICAL IMAGE IN WISTAR RATS WITH INCREASING DOSES OF METHANOL**

**Background:** Methanol is often misused as a fake alcoholic drink. Methanol has a local effect on the pancreas which causes acute pancreatitis, resulting in necrosis of the pancreatic acinar cells. Ranitidine is an H<sub>2</sub> receptor antagonist medication which can inhibit alcohol dehydrogenase enzyme, eventually reducing the toxicity effect of methanol.

**Aim:** To study the effect of methanol administration with increasing doses and ranitidine effect towards pancreas damage in Wistar rats.

**Method:** This study was an experimental study with post test only controlled group design. Sample were taken from 35 male Wistar rats which were divided into 1 negative control

group, 3 positive control groups, and 3 experimental groups. Negative control group was not given methanol nor ranitidine, K1 was given  $\frac{1}{4}$  LD100 methanol, K2 was given  $\frac{1}{2}$  LD100 methanol, K3 was given 1LD100 methanol, P1 were given  $\frac{1}{4}$  LD100 methanol + ranitidine, P2 were given  $\frac{1}{2}$  LD100 methanol + ranitidine, and P3 were given 1LD100 methanol + ranitidine. The rats were later decapitated according to the determined time, autopsied to harvest the pancreas, and histopathological preparations were made out of it.

**Results:** Results from histopathological study were analyzed using Kruskal Wallis with  $p=0,000$ . Mann-Whitney analysis showed no significant difference between K-K1 ( $p=0,317$ ) and K-K2 ( $p=0,053$ ), while there was a significant difference between K-K3 ( $p=0,005$ ). Mann-Whitney analysis in K3-P3 groups showed a significant result ( $p=0,007$ )

**Conclusion:** Ranitidine consumption significantly decreases necrosis of the pancreatic acinar cells in Wistar rats that receives methanol with LD100 dosage.

**Keywords:** methanol, ranitidine, pancreas

## PENDAHULUAN

Telah diketahui sebelumnya alkohol memiliki efek lokal pada pankreas.<sup>1</sup> Konsumsi alkohol dapat menyebabkan pankreatitis akut maupun kronis. Alkohol menyebabkan spasme pada sphincter Oddi dan radikal bebas dari hasil metabolisme alkohol menyebabkan stress oksidatif pada sel asini pankreas yang menyebabkan peradangan pada sel beta pankreas dengan hasil akhir berupa nekrosis asini pankreas.<sup>1,2</sup>

Metanol merupakan merupakan alkohol yang paling sederhana, dengan rumus kimia  $\text{CH}_3\text{OH}$ , berat molekul 32,04, titik didih  $64,5^\circ\text{C}$  bersifat ringan, mudah menguap, tidak berwarna, mudah terbakar, beracun, dan berbau khas. Metanol digunakan sebagai bahan penambah bensin, bahan pemanas ruangan, pelarut industri, pada larutan fotokopi, serta sebagai bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein.<sup>3</sup>

Keracunan methanol dapat menyebabkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Banyaknya kasus keracunan metanol diakibatkan minuman keras oplosan yang beredar di pasaran.<sup>4</sup>

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), untuk alkohol dan kesehatan pada tahun 2011 disebutkan bahwa sebanyak 320 ribu orang pada usia 15-29 tahun meninggal dunia setiap tahunnya terkait dengan metanol. Pada bulan Juli 2014, 225 juta liter metanol digunakan setiap harinya untuk keperluan-keperluan seperti pembersih dan bahan bakar. Meningkatnya keracunan metanol ini disebabkan oleh peningkatan konsumsi dari minuman beralkohol yang diproduksi secara informal. Wabah keracunan metanol terjadi pada beberapa tahun terakhir ini di Kamboja, Republik Czech, Ekuador, Estonia, India, Indonesia, Kenya, Libya, Nicaragua, Norway, Pakistan, Turkey, dan Uganda dengan jumlah korban sebanyak 20-800 korban yang 30%-nya berakibat cukup fatal.<sup>5</sup>

Berdasarkan data di Polrestabes Semarang total kasus meninggal di Jawa Tengah sebanyak 29 kasus. Di Kota Semarang hingga juni 2010 terdapat 29 kasus korban meninggal akibat minuman alkohol oplosan.

Ranitidin adalah antagonis reseptor H<sub>2</sub> reversibel kompetitif, yang biasa digunakan untuk mengobati ulkus peptikum. Ranitidin adalah obat ditoleransi dengan baik biasanya dengan efek samping ringan.<sup>6</sup> Ranitidin memiliki insiden yang sangat rendah dari reaksi anafilaksis. Ranitidin memiliki kemampuan untuk menginhibisi *enzim dehydrogenase* yang akhirnya mengurangi efek dari toksisitas methanol.<sup>7</sup>

Mengingat penilaian tingkat kerusakan sel pankreas yang diinduksi ranitidin setelah pemberian metanol per oral tidak dapat dilakukan pada manusia, maka penelitian ini dilakukan pada hewan coba yaitu tikus wistar yang anatominya tidak jauh berbeda dengan manusia. Landasan etika juga merupakan salah satu alasan dilakukannya penelitian ini pada hewan coba tikus Wistar.

Berdasar latar belakang tersebut, peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian untuk menilai kerusakan pankreas dengan paparan metanol dosis bertingkat dan efek ranitidin sebagai inhibitor metanol pada tikus Wistar.

## METODE

Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus Wistar jantan, berusia 2-3 bulan, berat badan 150-250gram, dalam keadaan sehat, dan tidak ada kelainan anatomi. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tikus Wistar yang mati sewaktu adaptasi, dalam keadaan sakit, dan memiliki kelainan anatomi.

Berdasarkan kriteria WHO pada penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus Wistar laboratorium biologi UNNES yang dibagi dalam 3 (tiga) kelompok perlakuan, 3 (tiga) kelompok kontrol positif, dan 1 (satu) kelompok kontrol negatif yang masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus wistar. Pengambilan sampel dilakukan dengan *allocation random sampling*. Kontrol negatif tidak diberikan perlakuan, kontrol positif diberi metanol  $\frac{1}{4}$  LD<sub>100</sub> (3,5g/kgBB),  $\frac{1}{2}$  LD<sub>100</sub> (7g/kgBB), dan LD<sub>100</sub> (14g/kgBB) per oral pada masing-masing, dan kelompok perlakuan diberi metanol  $\frac{1}{4}$ LD<sub>100</sub> (3,5g/kgBB),  $\frac{1}{2}$ LD<sub>100</sub> (7g/kgBB), dan LD<sub>100</sub> (14g/kgBB) serta pemberian ranitidin 30mg/kgBB intraperitoneal 4 jam setelahnya.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis metanol dan dosis ranitidin. Variabel terikat pada penelitian ini adalah jumlah nekrosis pada sel asini pankreas. Pada seluruh kelompok penelitian dilakukan pengolahan dan analisis data secara studi analitik membandingkan derajat nekrosis sel asini pankreas antara kelompok yang diberikan metanol dengan kelompok yang diberikan metanol serta ranitidin.

## HASIL

### Karakteristik subyek penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan April - Juni 2016 .35 tikus diadaptasi pada tanggal 23 April 2016 hingga tanggal 30 April 2016 yang kemudian dilanjutkan dengan perlakuan pada hari ke 8 yaitu pada tanggal 1 Mei 2016. Dilanjutkan dengan perlakuan pada masing-masing kelompok dengan metanol sesuai dengan dosis yang dikonversi dalam ml dengan berat jenis metanol 0,79 gr/ml kemudian diencerkan hingga volume 5 ml dan untuk kelompok perlakuan diberi ranitidin 4 jam setelah pemberian metanol.<sup>7,8</sup> Kemudian sampel yang mati segera diambil organ pankreasnya dan setelah 8 jam semua sampel yang masih hidup di dekapitasi untuk diambil organ pankreasnya untuk dibuat preparat histopatologis dan dilakukan pengamatan serta penghitungan jumlah nekrosis sel asini pankreas dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x.

### Analisis deskriptif

Pada tabel 1, didapatkan bahwa nilai tengah dari kelompok K0 , K1 ,P1 ,P2 , dan P3 adalah sama yaitu 1 yang berarti didapatkan nekrosis sel dengan jumlah kurang lebih 0-3 sel perlapangan pandang. Pada kelompok K2 didapatkan jumlah nekrosis kurang lebih 0-5 sel perlapangan pandang. Sedangkan pada kelompok K3 didapatkan jumlah nekrosis kurang lebih 3-8 sel per lapangan pandang.

**Tabel 1.** Hasil pembacaan slide penelitian dengan penilaian nekrosis sel asini pankreas tikus wistar tiap lapangan pandang dengan skala ordinal

Kelompok Perlakuan	Lapangan Pandang					Median
	I	II	III	IV	V	
Kontrol Negatif (K0)						
Wistar 1	1	1	1	1	1	1
Wistar 2	1	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	1	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	1	1	1
Wistar 5	1	1	1	1	1	1

Kontrol Positif (K1)						
Wistar 1	1	1	1	1	1	1
Wistar 2	2	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	1	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	1	1	1
Wistar 5	1	1	1	1	1	1
Kontrol Positif (K2)						
Wistar 1	1	1	1	1	1	1
Wistar 2	1	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	2	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	2	1	1
Wistar 5	2	2	2	1	1	2
Kontrol Positif (K3)						
Wistar 1	3	2	2	1	3	2
Wistar 2	3	2	1	3	2	2
Wistar 3	2	3	3	2	2	2
Wistar 4	3	3	3	3	1	3
Wistar 5	2	2	3	3	3	3
Perlakuan (P1)						
Wistar 1	1	1	1	1	1	1
Wistar 2	1	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	1	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	1	1	1
Wistar 5	1	1	1	1	1	1
Perlakuan (P2)						
Wistar 1	1	1	1	1	1	1
Wistar 2	1	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	1	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	1	1	1
Wistar 5	1	1	1	1	1	1
Perlakuan (P3)						
Wistar 1	1	1	1	2	1	1
Wistar 2	1	1	1	1	1	1
Wistar 3	1	1	1	1	1	1
Wistar 4	1	1	1	1	1	1
Wistar 5	1	1	1	1	1	1

\*Keterangan : Grade 1 (0-2sel), Grade 2 (3-5sel), Grade 3 (6-8sel), Grade 4 (9-11sel)

Pada tabel 2 didapatkan nekrosis sel asini pankreas terbanyak terdapat pada kelompok dengan pemberian metanol LD100. Pada kelompok yang diberi metanol didapatkan penurunan jumlah nekrosis sel asini pankreas setelah pemberian ranitidin dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi metanol.

**Tabel 2.** Ukuran pemusatan data dan ukuran penyebaran data jumlah nekrosis sel asini tikus wistar tiap lapangan pandang pada sediaan histopatologi pankreas tikus wistar.

Kelompok	Jumlah sel asini pankreas tikus wistar yang teramati tiap lapangan pandang (Mean $\pm$ SD)
Kontrol Negatif	1,00 $\pm$ 0,00
K1 ( $\frac{1}{4}$ LD100)	1,04 $\pm$ 0,09
K2 ( $\frac{1}{2}$ LD100)	1,20 $\pm$ 0,24
K3 (1 LD100)	2,40 $\pm$ 2,00
P1 ( $\frac{1}{4}$ LD100 + R)	1,00 $\pm$ 0,00
P2 ( $\frac{1}{2}$ LD100 + R)	1,00 $\pm$ 0,00
P3 (1 LD100 + R)	1,04 $\pm$ 0,09

### Analisis statistik

Pada tabel 3 didapatkan hasil yang tidak bermakna pada kelompok kontrol positif  $\frac{1}{4}$  LD100 dan kelompok kontrol positif  $\frac{1}{2}$  LD100. Sedangkan pada kelompok kontrol positif dosis LD100, didapatkan hasil yang bermakna

**Tabel 3.** Perbandingan kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif

	Median (Min-Maks)	<i>p</i>
K (n=5)	1,00 (1,00-1,00)	0,317
$\frac{1}{4}$ LD100 (n=5)	1,00 (1,00-1,20)	
K (n=5)	1,00 (1,00-1,00)	0,053
$\frac{1}{2}$ LD100 (n=5)	1,20 (1,00-1,60)	
K (n=5)	1,00 (1,00-1,00)	0,005
1 LD100 (n=5)	2,40 (2,20-2,60)	

Keterangan : signifikan  $p < 0,05$

Data pada tabel 4 menunjukkan hasil bermakna penurunan nekrosis sel asini pankreas tikus Wistar setelah pemberian ranitidin dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan metanol.

**Tabel 4.** Perbandingan kelompok LD100 dengan kelompok LD100+R

	Median(Min-Maks)	<i>P</i>
1LD100 (n=5)	2,40 (2,20-2,60)	0,007
1LD100 + R (n=5)	1,00 (1,00-1,20)	

Keterangan : Signifikan  $p < 0,05$

Pada penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dosis  $\frac{1}{4}$  LD100 dan  $\frac{1}{2}$  LD100 yang diakibatkan oleh tingginya kadar folat pada tikus sehingga dosis tersebut masih dapat diatasi oleh sistem metabolisme tikus, sehingga jika dibandingkan dengan kelompok  $\frac{1}{4}$  LD100 dan  $\frac{1}{2}$  LD100 dengan pemberian ranitidin tidak akan memberikan hasil statistik yang signifikan meskipun nilai *mean* pada kelompok perlakuan lebih rendah daripada kelompok kontrol positif. Sedangkan antara kelompok kontrol positif 1LD100 dengan kelompok perlakuan 1LD100+R didapatkan hasil nekrosis yang bermakna.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah sulitnya memperoleh zat  $N_2O$  yang dapat menurunkan kadar folat pada tikus sehingga pengaruh dari asam format dalam menyebabkan nekrosis sel asini pankreas kurang tampak yang menyebabkan hasil akhir setelah pemberian ranitidin juga menjadi kurang bermakna. Selain itu karena adanya keterbatasan biaya sehingga tidak dapat menggunakan sampel yang lebih banyak lagi. Penelitian ini juga menggunakan dosis yang terlalu kecil untuk melihat kejadian intoksikasi metanol sehingga tidak memberikan gejala dan gambaran histopatologi yang jelas.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Tidak terdapat perubahan gambaran histopatologis sel asini pankreas tikus wistar yang bermakna setelah diberi metanol dengan dosis  $\frac{1}{4}$  LD100 dan  $\frac{1}{2}$  LD100. Pemberian ranitidin memberikan pengaruh yang signifikan pada penurunan nekrosis sel asini pankreas tikus wistar pada pemberian metanol dosis LD100.

### Saran

Pada penelitian selanjutnya disarankan dilakukan onset pemberian ranitidin yang lebih lama pada metanol dengan dosis kurang dari LD100, pemberian dosis metanol yang lebih ditingkatkan, pemberian gas  $N_2O$  untuk menurunkan asam folat pada tikus, penambahan sampel untuk tiap kelompok penelitian, penelitian lain untuk meneliti efek pemberian



ranitidin sebagai obat pencegahan terhadap efek toksisitas metanol, dilakukan penelitian pendahuluan untuk menentukan penghitungan LD100 metanol , dan penelitian pendahuluan untuk menentukan dosis dan lama pemberian metanol yang dapat memberikan gambaran nekrosis pada sel asini pankreas tikus Wistar.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Apte M, Wilson J, Korsten M. Alcohol-Related Pancreatic Damage. 1997;21.
2. NJ G, PP T. *Acute and chronic pancreatitis*. In: Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Korabathina K. Methanol Poisoning Overview. *Jazz Pharm*. 2011. Available at: <http://www.antizol.com/mpoisono.htm>. Accessed September 9, 2015.
4. WHO. *Methanol Poisoning Outbreaks*.; 2014.
5. Guangduo Z, Kasumi C, Heather W, Nicola B. Application to Include Fomepizole on the WHO Model List of Essential Medicines. *WHO*. 2012.
6. Deepti C, Pooja A, Shridhar D. Anaphylaxis following intravenous ranitidine: A rare adverse reaction of a common drug. *Indian J Pharmacol*. 2014.
7. El-bakary AA, El-dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. 2009. doi:10.1177/0960327109353777.
8. Andersen IB. *Methanol in Poisoning & Drug Overdose 6th Edition*. (Olson KR, ed.). New York: McGrawHill; 2012.